

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

27.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 3月19日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-076708

[ST.10/C]:

[JP 2002-076708]

出 願 人

Applicant(s):

中外製薬株式会社

REC'D 23 MAY 2003

WIPO

PCT

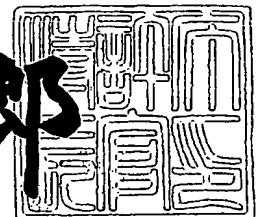
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月 9日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3033270

【書類名】 特許願

【整理番号】 P14-F-2851

【提出日】 平成14年 3月19日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07H 17/08
A61K 31/70

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区高田3丁目4番8号 中外製薬株式会社
内

【氏名】 鎌田 謙次

【発明者】

【住所又は居所】 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内

【氏名】 平出 暁

【発明者】

【住所又は居所】 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内

【氏名】 小山 嘉一郎

【発明者】

【住所又は居所】 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内

【氏名】 清水 仁

【特許出願人】

【識別番号】 000003311

【氏名又は名称】 中外製薬株式会社

【代表者】 永山 治

【電話番号】 03-3273-1139

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002- 4680

【出願日】 平成14年 1月11日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 046961

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

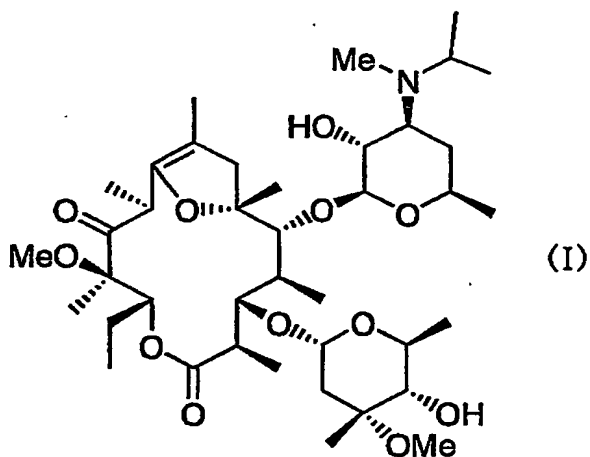
【書類名】 明細書

【発明の名称】 エリスロマイシン誘導体の無水和物／水和物、及び水和物の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 6.6^\circ$ および 8.5° に強いX線回折ピークを示す式 (I)

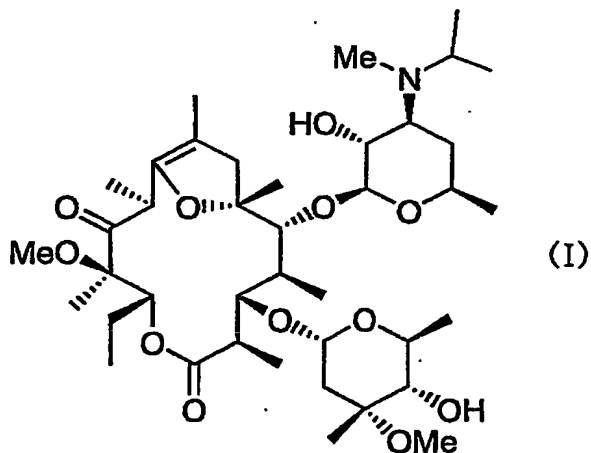
【化1】



で表される化合物の1/2フマル酸塩結晶。

【請求項2】 Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 13.5° および 14.2° に強いX線回折ピークを示す式 (I)

【化2】

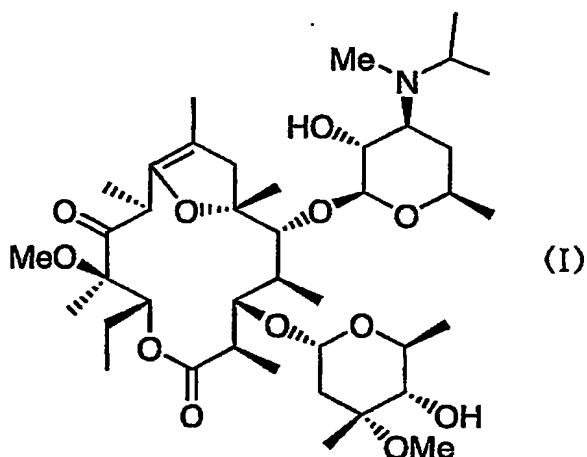


で表される化合物の1/2フマル酸塩・無水和物。

【請求項3】 Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ および

14. 2° に強いX線回折ピークを示し、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ には強いX線回折ピークを示さない、式 (I)

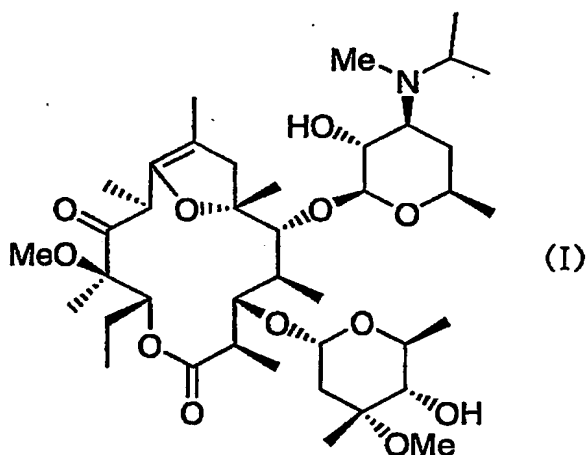
【化3】



で表される化合物の 1/2 フマル酸塩・X水和物。

【請求項4】 Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 13.5° および 14.2° に強いX線回折ピークを示す式 (I)

【化4】

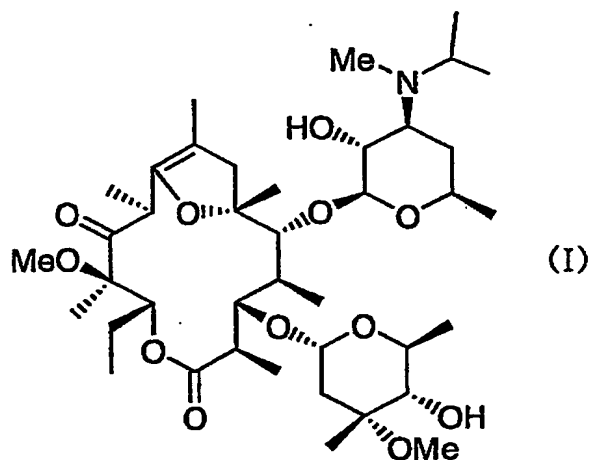


で表される化合物の 1/2 フマル酸塩・無水和物を調湿することを特徴とする、Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ および 14.2° に強いX線回折ピークを示し、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ には強いX線回折ピークを示さない、式 (I) で表される化合物の 1/2 フマル酸塩・X水和物の製造方法。

【請求項5】 Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 6.6^\circ$ および

8. 5° に強いX線回折ピークを示す式 (I)

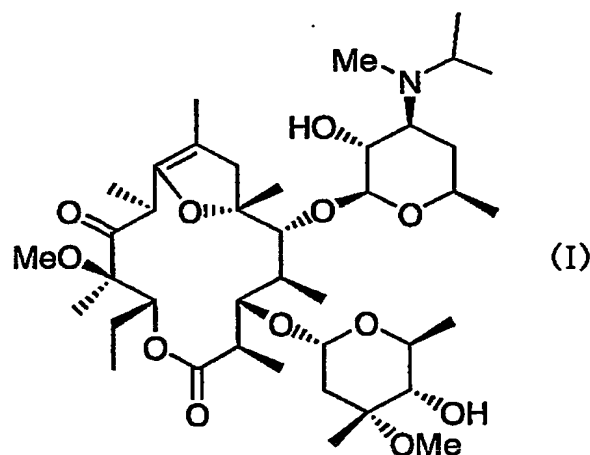
【化5】



で表される化合物の1/2フマル酸塩結晶を経由して得ることを特徴とする、Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 13.5° および 14.2° に強いX線回折ピークを示す式 (I) で表される化合物の1/2フマル酸塩・無水和物の製造方法。

【請求項6】 Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 6.6^\circ$ および 8.5° に強いX線回折ピークを示す式 (I)

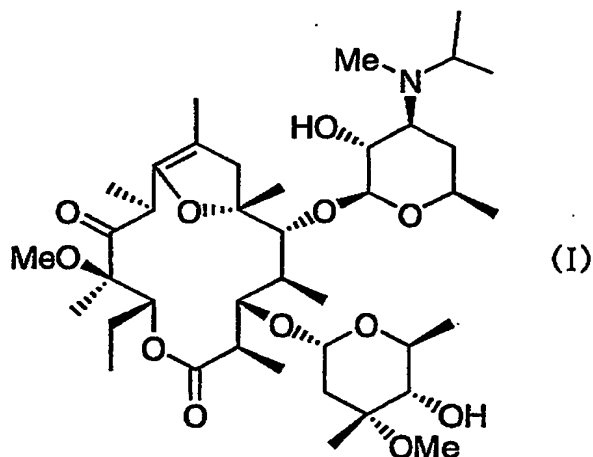
【化6】



で表される化合物の1/2フマル酸塩結晶を経由して得ることを特徴とする、Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ および 14.2° に強いX線回折ピークを示し、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ には強いX線回折ピークを示さない、式 (I) で表される化合物の1/2フマル酸塩・X水和物の製造方法。

【請求項7】 Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 6.6^\circ$ および 8.5° に強いX線回折ピークを示す式 (I)

【化7】



で表される化合物の1/2フマル酸塩結晶を経由して得られたCu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 13.5° および 14.2° に強いX線回折ピークを示す式 (I) で表される化合物の1/2フマル酸塩・無水和物を調湿することを特徴とする、Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ および 14.2° に強いX線回折ピークを示し、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ には強いX線回折ピークを示さない、式 (I) で表される化合物の1/2フマル酸塩・X水和物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

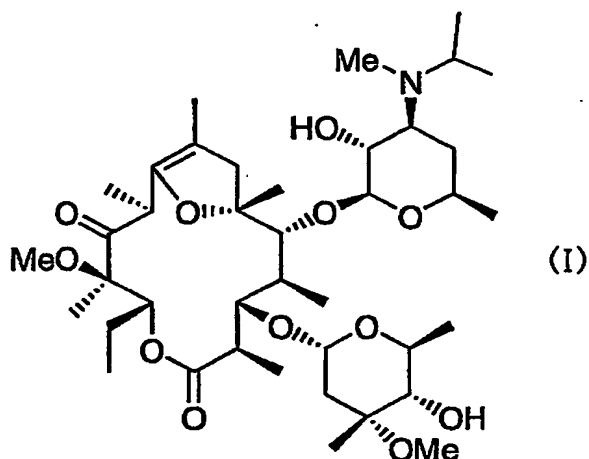
本発明はエリスロマイシン誘導体の1/2フマル酸塩の新規結晶、同無水和物及び同X水和物、並びに該無水和物及び該X水和物の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

式 (I)

【化 8】



で表される化合物（N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタール）は、特開平6-56873号公報（WO93/24509号公報）、特開平9-100291号公報（WO97/06177号公報）などに記載されており、消化管運動促進作用を有することが知られている。

この化合物の製造方法は、特開平9-100291号公報、バイオオーガニックス アンド メディシナル ケミストリー レターズ (Bioorg. & Med. Chem. Lett.) 4巻、11号、1347ページ、1994年などに記載されている。

【 0 0 0 3 】

式（I）で表される化合物のフマル酸塩の結晶としては、従来A形結晶（以下、A形結晶と称する。）、C形結晶（以下、C形結晶と称する。）、D形結晶（以下、D形結晶と称する。）が知られている。A形結晶、C形結晶及びD形結晶は、いずれも特開平9-100291号公報に記載されており、該公報記載の方法によって得ることができる。

【 0 0 0 4 】

A形結晶は式（I）で表される化合物のフマル酸塩をアルコール系の溶媒（例えば、メタノールとイソプロパノールとの混合溶媒等）で再結晶することにより得ることができ、式（I）で表される化合物とフマル酸塩のモル比は2：1である。

C形結晶は、式（I）で表される化合物のフマル酸塩を酢酸エチルで処理することにより得ることができ、式（I）で表される化合物とフマル酸塩のモル比は1：1である。

D形結晶は、式（I）で表される化合物のフマル酸塩を酢酸エチルと水との混合溶媒で処理することにより得ることができ、式（I）で表される化合物とフマル酸塩のモル比は2：1である。

【0005】

A形結晶、C形結晶、D形結晶のうち、D形結晶は他の結晶に比べて安定性の点で優れているなど医薬品あるいは医薬品原料として優れた品質を有していることが特開平9-100291号公報に記載されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、式（I）で表される化合物の結晶形につき、無水和物と水和物が存在するという報告は全くなかった。

【0007】

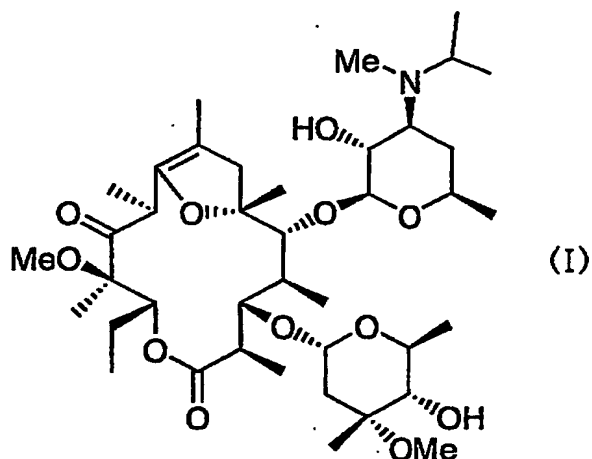
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記化合物の結晶形につき鋭意研究を重ねた結果、公知の結晶とは異なる、新規な結晶形を有する式（I）で表される化合物のフマル酸塩の結晶を見だし、また、それを經由して得られるD形結晶には無水和物と水和物が存在し、このうち水和物が医薬品の原体としてより好ましい特性を有するということを見だし、この知見に基づき本発明を完成させた。

【0008】

すなわち、本発明は、Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 6.6^\circ$ および 8.5° に強いX線回折ピークを示す式（I）

【化9】



で表される化合物の1/2フマル酸塩結晶（以下、単にF形結晶という）に関する。

【0009】

また、本発明は、Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 13.5° および 14.2° に強いX線回折ピークを示す上記式（I）で表される化合物の1/2フマル酸塩・無水和物（以下、単にD形結晶・無水和物という）に関する。

【0010】

また、本発明は、Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ および 14.2° に強いX線回折ピークを示し、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ には強いX線回折ピークを示さない、上記式（I）で表される化合物の1/2フマル酸塩・X水和物（以下、単にD形結晶・X水和物という）にも関する。

【0011】

また、本発明は、D形結晶・無水和物を調湿することを特徴とする、D形結晶・X水和物の製造方法にも関する。

【0012】

また、本発明は、F形結晶を経由して得ることを特徴とする、D形結晶・無水和物の製造方法にも関する。

【0013】

また、本発明は、F形結晶を経由して得ることを特徴とする、D形結晶・X水

和物の製造方法にも関する。

【0014】

さらに、本発明は、F形結晶を経由して得られたD形結晶・無水和物を調湿することを特徴とする、D形結晶・X水和物の製造方法にも関する。

【0015】

【発明の実施の形態】

本発明のF形結晶は、Cu-K α 線によるX線回折法により、図1のような回折パターンを示す。図1から明らかなように、回折角 $2\theta = 6.6^\circ$ および 8.5° に強いピークを示している。更に詳しくは、回折角 $2\theta = 6.6^\circ$ 、 8.5° 、 16.6° 、 20.8° および 23.5° に特徴的なピークを示している。

【0016】

また、本発明のD形結晶・無水和物は、Cu-K α 線によるX線回折法により、図2のような回折パターンを示す。図2から明らかなように、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 13.5° および 14.2° に強いピークを示している。更に詳しくは、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 9.4° 、 10.2° 、 12.3° 、 13.5° 、 14.2° および 16.1° に特徴的なピークを示している。このうち、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ の強いピークは、D形結晶・X水和物には見られない強いピークである。

【0017】

また、本発明のD形結晶・X水和物は、Cu-K α 線によるX線回折法により、図3のような回折パターンを示す。図3から明らかなように、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ および 14.2° に強いピークを示しており、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ には強いX線回折ピークを示していない（D形結晶・無水和物で見られる回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ の強いピークが消失している）。更に詳しくは、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 10.7° 、 14.2° 、 15.7° および 16.7° に特徴的なピークを示している。尚、本発明者らの分析によると、X水和物のXの値は $1/2$ であると推定されている。

【0018】

ここで、上述のX線回折角は市販の各種機器を用いて測定可能であり、例えば

粉末X線回折装置などの機器を用いて測定することができる。粉末X線回折の測定原理については、第十四改正日本薬局方解説書（2001年、廣川書店刊行）のB614～B619等に詳述されており、一般的に回折角 $\pm 0.2^\circ$ 程度の誤差は許容される。

【0019】

次に、本発明を具体的に説明する。

本発明のF形結晶は、例えばE形結晶を原料として製造することができる。ここで、E形結晶とは、Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 5.6^\circ$ および 10.4° に強いX線回折ピークを示す前記式（I）で表される化合物の1/2フマル酸塩をいう。

【0020】

E形結晶は、C形結晶を酢酸エチルと水との混合溶媒中、 $20^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ で処理して得ることができる。ここで、C形結晶は、単離したものをを用いてもよいし、溶媒で懸濁したまま用いてもよく、溶媒で懸濁したまま用いるのが好ましい。例えば、A形結晶を酢酸エチルで処理することによりC形結晶を得、このC形結晶の酢酸エチル懸濁液に水を加えて懸濁することが好ましい。

懸濁に用いる酢酸エチルと水との混合溶媒における酢酸エチルと水の混合比は、通常99:1～95:5、好ましくは97:3～95:5である。懸濁を行う温度は、通常 $20^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ 、好ましくは $20^\circ\text{C} \sim 30^\circ\text{C}$ である。温度を 20°C 未満にするとD形結晶に転移する傾向にある。懸濁を行う時間は、通常30分間～300分間、好ましくは60分間～240分間である。

得られたE形結晶は、ろ過、遠心分離などによって溶媒と分離する。分離したE形結晶は例えば減圧乾燥などにより乾燥するが、減圧乾燥が好ましい。乾燥温度は通常 $20^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$ 、好ましくは $30^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ である。

尚、ここで、C形結晶は、例えば、特開平9-100241号公報に記載されているように、A形結晶を酢酸エチルで処理することにより得ることができる。

さらに、A形結晶は、例えば、特開平6-56873号公報、特開平9-100241号公報に記載されているように、式（I）の化合物のフマル酸塩をメタノールとイソプロパノールとの混合溶媒で処理することにより得ることができる。

【 0 0 2 1 】

本発明の F 形結晶は、E 形結晶を酢酸エチルと水との混合溶媒で、20℃未満で懸濁することにより得ることができる。ここで用いられる酢酸エチルと水との混合溶媒における、酢酸エチルと水の混合比は、98.1 : 1.9 ~ 97 : 3 が好ましい。懸濁する温度は10℃~20℃（好ましくは11℃~19℃、更に好ましくは13℃~18℃）で懸濁するのが好ましい。本発明結晶への転化を進めるために又は収率を上げるために、その後引き続いて-20℃~10℃（好ましくは-15℃~10℃）まで冷却して懸濁してもよい。懸濁する時間は、通常で数分間~20時間、好ましくは5分間~4時間、更に好ましくは10分間~2時間である。それに引き続く懸濁段階では、通常で数分間~20時間、好ましくは1時間前後である。このようにして得られた本発明の F 形結晶を、ろ過、遠心分離などによって溶媒と分離し、湿性結晶として得ることができる。

【 0 0 2 2 】

尚、上記に例示した懸濁時間は、それぞれ結晶を生成するために最低限必要となる時間を例示しており、結晶の生成具合により、或いは製造工程の都合により、これ以上の懸濁時間をかけてもよい。また、E 形結晶を経由して本発明の F 形結晶を製造するに際しては、一旦 E 形結晶を取り出すことなく、温度の調節のみで連続的に C 形結晶から E 形結晶を経て F 形結晶を製造することも可能である。

【 0 0 2 3 】

さらに、本発明の F 形結晶は、後述の D 形結晶・無水和物又は D 形結晶・X 水和物を、前述のような酢酸エチルと水との混合溶媒に直接的に又は間接的に接触させることによって得ることができる。ここで、D 形結晶・無水和物又は D 形結晶・X 水和物を酢酸エチルと水との混合溶媒に接触させるにあたっては、該混合溶媒を含む（好ましくは飽和状態にある）雰囲気下に置き、間接的に接触させることが好ましい。この際の雰囲気大気は、好ましくは不活性気体であり、例えば、空気、窒素、二酸化炭素、アルゴンなどが挙げられる。

【 0 0 2 4 】

上述のようにして得られた F 形結晶を、減圧乾燥などにより乾燥することによ

り、本発明のD形結晶・無水和物を得ることができる。この際、乾燥温度は20℃～70℃が好ましい。また、本発明のD形結晶・無水和物は、後述のD形結晶・X水和物を乾燥させることによっても得ることができる。但し、このD形結晶・無水和物は吸湿性が高く、通常雰囲気下に放置しておくとき大気中の水分を吸湿してその一部又は全部がD形結晶・X水和物に転移してしまうので、D形結晶・無水和物の保存にあたっては吸湿しない（D形結晶・X水和物に転移しない）条件下に保持しておく必要がある。

【0025】

また、本発明のD形結晶・X水和物は、例えば、前述のD形結晶・無水和物を原料とし、これを加湿蒸気室中に放置する、加湿蒸気を噴射する等、公知の方法を用いて調湿することにより製造することができる。具体的には、例えば、通気乾燥機や振動流動層装置などの市販の機器を用いて、D形結晶・無水和物を調湿することにより製造することができる。調湿時の雰囲気大気は、好ましくは不活性気体であり、例えば、空気、窒素、二酸化炭素、アルゴンなどが挙げられる。

【0026】

D形結晶・無水和物からD形結晶・X水和物への転移ポイントは25℃で相対湿度30%RH～40%RHであり、D形結晶・X水和物からD形結晶・無水和物への転移ポイントは25℃で相対湿度30%RH～20%RHである。これらのいずれの転移も容易に起こり、少量の場合であれば10分以内の短い間に起こりうる。転移を確実なものとするために、D形結晶・無水和物は25℃で相対湿度20%RH以下、D形結晶・X水和物は25℃で相対湿度40%RH以上に保持することが好ましい。尚、上記のそれぞれの転移ポイントは、25℃よりも低い温度では低湿度側に、25℃よりも高い温度では高湿度側にシフトする傾向にある。

【0027】

D形結晶・無水和物がD形結晶・X水和物になることにより、残留溶媒（酢酸エチル）量が減少する。また、D形結晶・X水和物はD形結晶・無水和物よりも安定な化合物である。更に、D形結晶・X水和物はD形結晶・無水和物よりもハンドリングしやすく、工業生産上有利である。これらのことから本発明のD形結

晶・X水和物は医薬品原体として特に有用である。

【 0 0 2 8 】

本発明のD形結晶・無水和物はこのD形結晶・X水和物の合成原料又は合成中間体として有用である。

【 0 0 2 9 】

本発明のF形結晶は、これらのD形結晶・無水和物及びD形結晶・X水和物の合成原料又は合成中間体として有用である。

【 0 0 3 0 】

尚、上述の残留溶媒量は公知の方法を用いて測定可能であり、例えばガスクロマトグラフ法を用いて測定することができる。ガスクロマトグラフ法については、第十四改正日本薬局方解説書（2001年、廣川書店刊行）のB98～B114等に詳述されている。ガスクロマトグラフ法による測定誤差は一般的に±1%以内程度である。

【 0 0 3 1 】

【実施例】

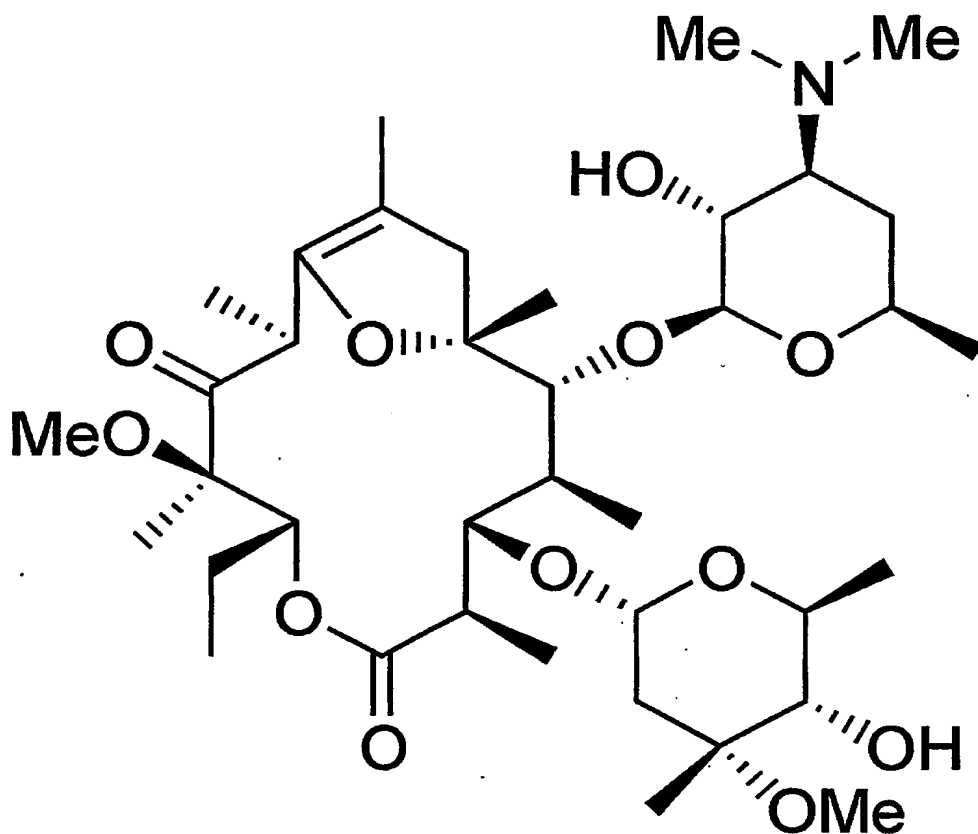
以下に実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこの実施例により何ら制限されるものではない。以下の実施例においては、NMRスペクトルは核磁気共鳴装置 JNM-ECF500SS（日本電子株式会社製）を用いて測定し、結果は特徴的なピークのみ示した。粉末X線回折スペクトルは粉末X線回折装置 RINT-1100（株式会社リガク製）を用いて測定した。また、残留溶媒量はガスクロマトグラフ GC-17A（島津製作所製）を用いて測定を行い、その際の測定誤差は±1%程度であった。尚、出発物質である後述のジヒドロキシ体（化合物1）は、特開平9-100241号公報に記載の方法に従って、或いはそれを応用して製造することができる。

【 0 0 3 2 】

【実施例1】 N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの1/2フマル酸塩のF形結晶（F形結晶）の製造例

（1）Z体（化合物2）の合成

下式で表されるジヒドロキシ体（化合物 1）（15 kg）、
【化 10】

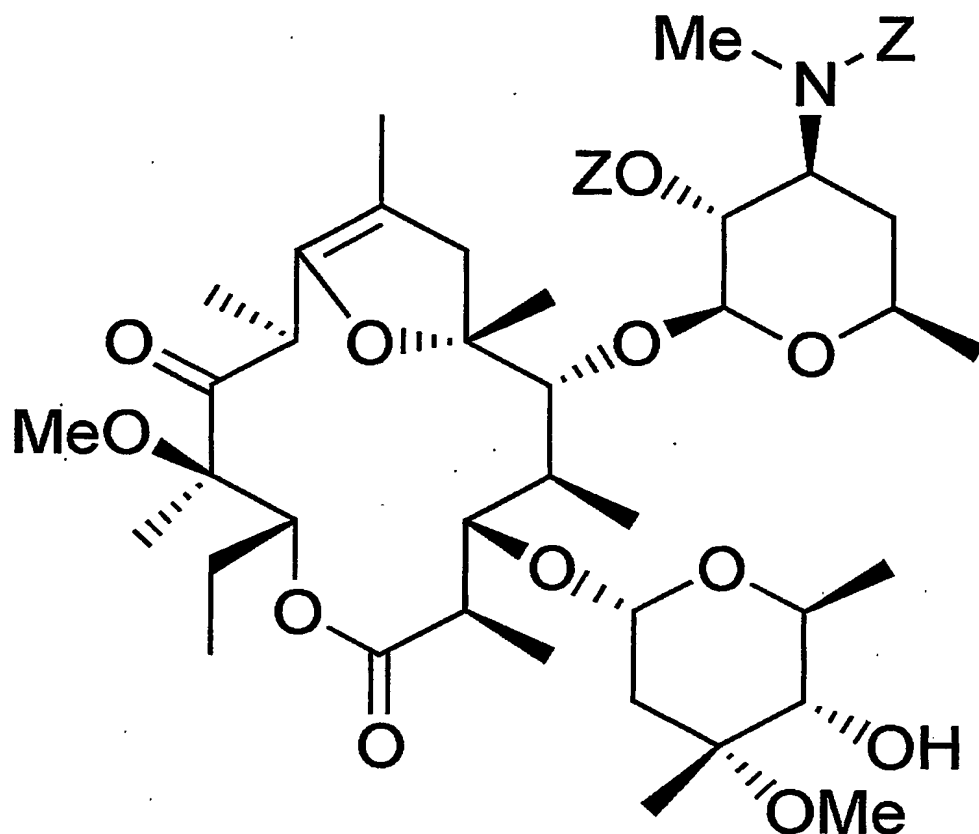


化合物 1

炭酸水素ナトリウム（12.1 kg）に酢酸エチル（67.7 kg）を加えた。
この混合液を 55℃ に加温後、ベンジルオキシカルボニルクロリド（7.0 kg）
を加え 1 時間攪拌した。更にベンジルオキシカルボニルクロリド（31.6 kg）
を加え 1 時間攪拌した後、28℃ に冷却したところ、原料のジヒドロキシ体
（化合物 1）及び反応中間体（化合物 1 にベンジルオキシカルボニル基が一つ導
入された化合物）が完全に消失し、下式で表される Z 体（化合物 2）に変換され
た。

【0033】

【化11】



化合物 2

【0034】

この液にピリジン（0.016 kg）を加え0.5時間攪拌した。ピリジン（0.016 kg）を加え0.5時間攪拌する操作をさらに2回繰り返した後、更にピリジン（5.6 kg）を加えた。この液に水（120.0 kg）を加え、攪拌後、分液して水相を除去し、更に飽和食塩水（75.0 kg）を用い有機相を洗浄後、この有機相全体を減圧濃縮しオイル状のZ体（化合物2）を得た。

【0035】

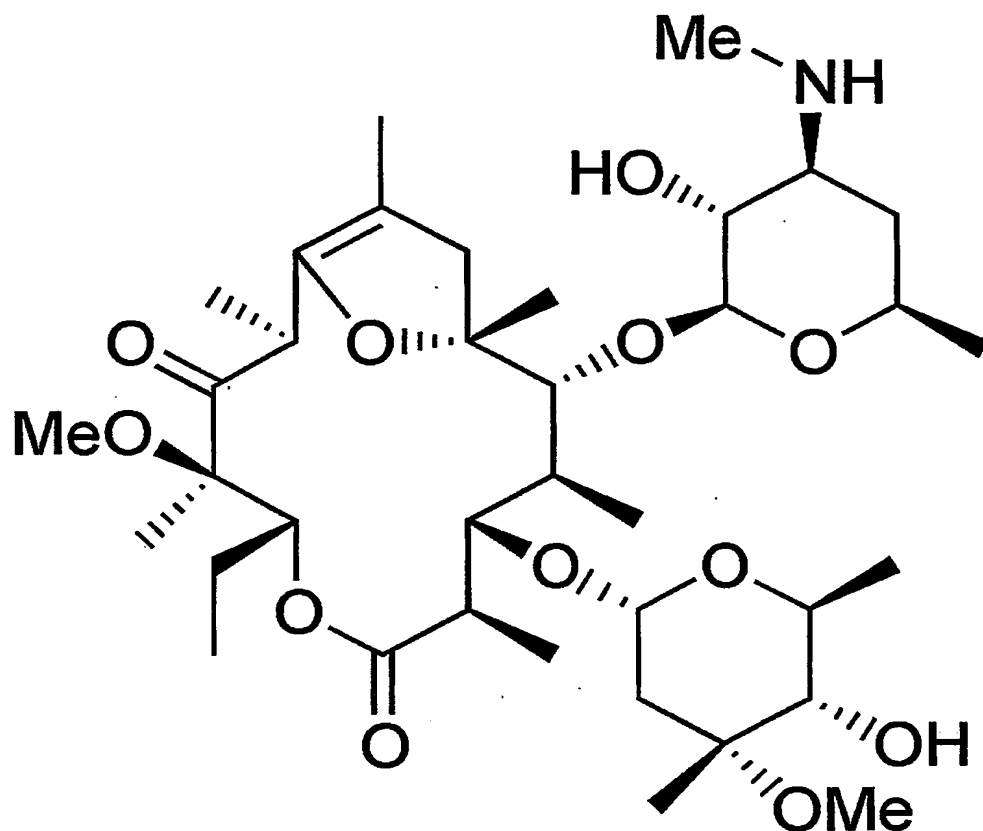
（2）モノメチル体（化合物3）の合成

上記（1）で得たZ体（化合物2）を単離精製することなしに、メタノール（

59.3 kg)、10%パラジウム-炭素(4.0 kg)、炭酸水素ナトリウム(17.3 kg)を加え、水素雰囲気下(0.1 MPa~0.4 MPa)2時間、25℃から50℃で撹拌したところ、原料のZ体(化合物2)及び反応中間体(化合物2からベンジルオキシカルボニル基が一つ脱保護された化合物)が完全に消失し、下式で表されるモノメチル体(化合物3)に変換された。

【0036】

【化12】



化合物 3

【0037】

パラジウム-炭素を濾過して除去した後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル(94.7 kg)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(52.5 kg)を加え、撹拌後、分液し水相を除去した。次いで飽和食塩水(52.5 kg)にて有

機相を洗浄した後、この有機相を減圧濃縮し、オイル状のモノメチル体（化合物 3）を得た。

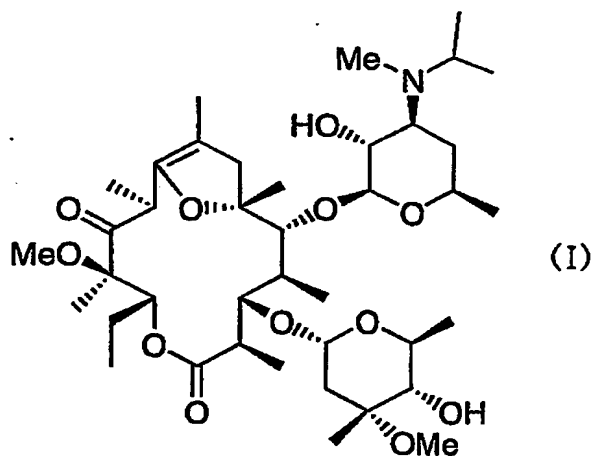
【0038】

（3）N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの合成

上記（2）で得たモノメチル体（化合物 3）を単離精製することなしに、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（63.1 kg）に溶解し、トリエチルアミン（20.9 kg）、ヨウ化イソプロピル（31.5 kg）を加えて75℃にて、6時間加熱攪拌したところ、原料のモノメチル体（化合物 3）の96%が標記化合物に変換された。30℃以下に冷却後、酢酸エチル（88.0 kg）、25%アンモニア水（3.8 kg）を加え、さらに水（33.8 kg）を加え、攪拌後、分液して水相を除去した。水を加え、攪拌後、分液して水相を除去する操作をさらに2回実施した。この有機相を減圧濃縮することにより、下式（I）で表される標記化合物を得た。

【0039】

【化13】



【0040】

（4）N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの1/2フマル酸塩のA形結晶の合成

上記（3）で得たN-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-

オキソー 8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A-6, 9-ヘミアセタールを単離精製することなしに、フマル酸 (1.2 kg)、イソプロパノール (117.8 kg) を加え、70℃まで加温し、20℃/時間で10℃以下まで冷却した。析出した結晶を濾取し、標題化合物の結晶 (湿性末; 乾燥換算収率 83.5%、純度 91.62%) を取得した。この湿性末にイソプロパノール (109.9 kg) を加え、72℃まで加温し、20℃/時間で10℃以下まで冷却した。析出した結晶を濾取し、標題化合物の結晶 (湿性末; 純度 98.58%) を取得した。

【0041】

(5) N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソー 8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A-6, 9-ヘミアセタールの 1/2 フマル酸塩の A 形結晶の精製

上記 (4) で得た A 形結晶を乾燥することなしに、メタノール (上記 (4) で得た化合物の乾燥換算重量の 2.5 v/w)、イソプロパノール (上記 (4) で得た化合物の乾燥換算重量の 7.5 v/w) を加え、60℃まで加温し、20℃/時間で0℃以下まで冷却した。析出した結晶を濾取し、標題化合物の結晶 (湿性末) を取得した。得られた結晶を乾燥することなしに、上記の操作をもう1度繰り返し、標記化合物の結晶 (湿性末; 純度 99.97%) を取得した。この湿性末を12時間真空乾燥して標記化合物の結晶 (純度 99.93%) を取得した。

【0042】

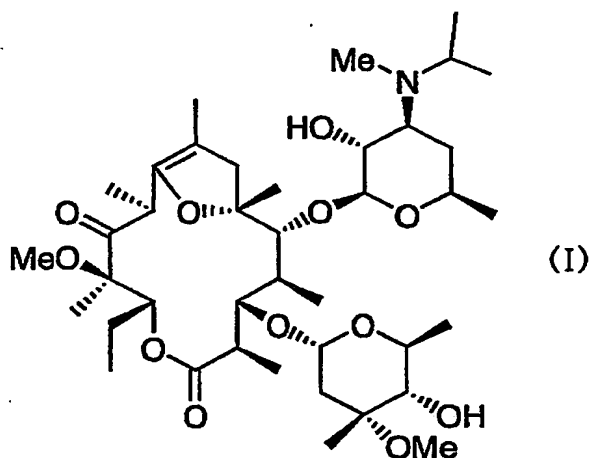
(6) N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソー 8, 9-アンヒドロエリスロマイシン A-6, 9-ヘミアセタールの 1/2 フマル酸塩の F 形結晶 (F 形結晶) の取得

上記 (5) で得た A 形結晶 (10.9 kg) を酢酸エチル (78.7 kg)、メタノール (6.9 kg) に溶解後、減圧濃縮乾固した。この濃縮乾固物に酢酸エチル (81.6 kg) 加え 25℃で2時間攪拌して、C 形結晶を得た。この C 形結晶に、2.2%の水 (2.0 kg) を添加した後、徐々に冷却した。続けて 15℃まで冷却し、2.0時間攪拌して E 形結晶を経由した後、-10℃まで冷

却した。次いで結晶を分離し、下式 (I) で表される化合物の 1/2 フマル酸塩の F 形結晶 (湿性末; 12.4 kg (純度 98.50%)) を得た。

【0043】

【化 14】



【0044】

得られた F 形結晶の、Cu-K α 線による X 線回折パターンを示した結果の一例を図 1 に示す。図 1 から明らかなように、回折角 $2\theta = 6.6^\circ$ および 8.5° に強いピークを示していた。更に詳しくは、回折角 $2\theta = 6.6^\circ$ 、 8.5° 、 16.6° 、 20.8° および 23.5° に特徴的なピークを示していた。

【0045】

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Acetone, ppm) :

6.7 (1H, s, 1/2 ($=\text{CH}-\text{COOH}$)₂)、5.6 (1H, dd)、4.9 (1H, d)、4.6 (1H, d)、4.1 (1H, m)、4.0~4.1 ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{COCH}_3$, q)、3.4 (3H, s)、3.2~3.3 (2H, m)、3.0 (5H, m)、2.4~2.7 (6H, m)、2.0 ($\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{COCH}_3$, s)、1.1 (6H, m)、0.9 (3H, t)

【0046】

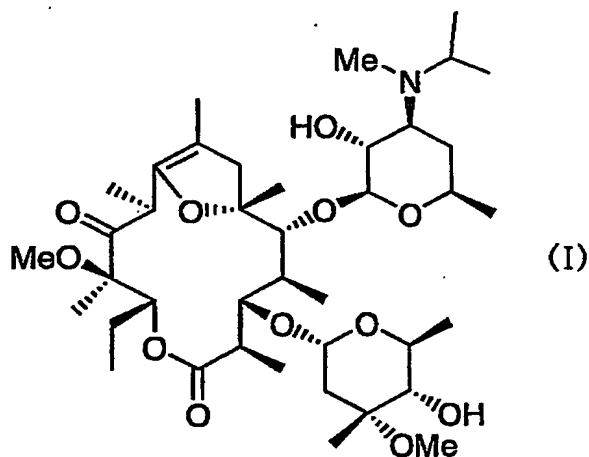
【実施例 2】 F 形結晶を経由する N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシン A-6,9-ヘミアセタールの 1/2 フマル酸塩の D 形結晶・無水和物 (D 形結晶・無水和物) の製

造例

実施例1の(6)で製造した湿性のF形結晶(12.4kg)を減圧下、品温が25℃になるまで乾燥した後、60℃で3時間乾燥し、下式(I)で表される化合物の1/2フマル酸塩のD形結晶・無水和物(10.1kg(純度99.77%))を得た。

【0047】

【化15】



【0048】

得られたD形結晶・無水和物の、Cu-K α 線によるX線回折パターンを示した結果の一例を図2に示す。図2から明らかなように、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 13.5° および 14.2° に強いピークを示していた。更に詳しくは、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 9.4° 、 10.2° 、 12.3° 、 13.5° 、 14.2° および 16.1° に特徴的なピークを示していた。このうち、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ の強いピークは、後述のD形結晶・X水和物には見られない強いピークであった。

【0049】

融点: 199.2℃

 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Acetone, ppm):

6.7 (1H, s, 1/2 (=CH-COOH)₂)、5.6 (1H, dd)、4.9 (1H, d)、4.6 (1H, d)、4.1 (1H, m)、3.4 (3H, s)、3.2~3.3 (2H, m)、3.0 (5H, m)、2.4~2.7

(6H, m)、1.1 (6H, m)、0.9 (3H, t)

【0050】

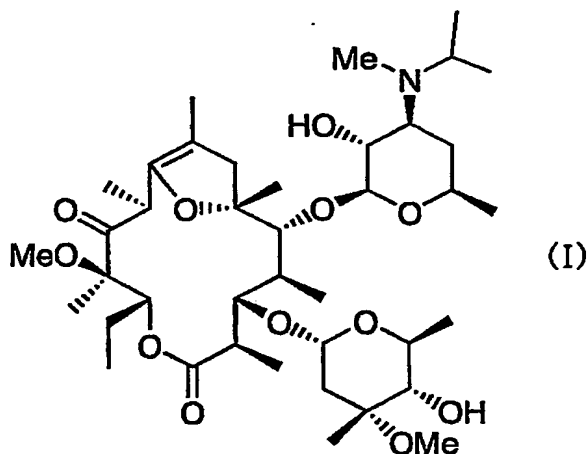
【実施例3】 N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの1/2フマル酸塩のD形結晶・無水和物を調湿することによる同D形結晶・X水和物（D形結晶・X水和物）の製造例

(1)

実施例2の方法に従って製造したD形結晶・無水和物（5.0kg）を通気乾燥機（日本乾燥機株式会社製）に入れ、調湿を行った。この装置に18～20℃、55～68%RHの調湿空気を30m³/分の量で1時間給気した。その結果、下式（I）で表される化合物の1/2フマル酸塩のD形結晶・無水和物（水分量：2.4%）を4.9kg（純度99.50%）取得した。

【0051】

【化16】



【0052】

得られたD形結晶・X水和物の、Cu-K α 線によるX線回折パターンを示した結果の一例を図3に示す。図3から明らかなように、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ および 14.2° に強いピークを示し、回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ には強いX線回折ピークを示していなかった（前述のD形結晶・無水和物で見られる回折角 $2\theta = 13.5^\circ$ の強いピークが消失していた）。更に詳しくは、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 10.7° 、 14.2° 、 15.7° および 16.7° に特徴的なピークを

示していた。

尚、このD形結晶・X水和物は、D形結晶・無水和物よりもハンドリングしやすく、合成操作上有利であった。

【0053】

融点：200.1℃

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -Acetone, ppm) :

6.7 (1H, s, 1/2 (=CH-COOH)₂)、5.6 (1H, dd)、4.9 (1H, d)、4.6 (1H, d)、4.1 (1H, m)、3.4 (3H, s)、3.2~3.3 (2H, m)、3.0 (5H, m)、2.4~2.7 (6H, m)、1.1 (6H, m)、0.9 (3H, t)

【0054】

(2)

前述の(1)と同様に、実施例2で製造したD形結晶・無水和物(9.9kg)を通気乾燥機(日本乾燥機株式会社製)に入れ、調湿を行った。この装置に20~21℃、58~63%RHの調湿室素を30m³/分の量で2時間給気した。その結果、標題化合物(水分量：2.3%)を10.1kg(純度99.76%)取得した。

得られたD形結晶・X水和物の、Cu-K α 線によるX線回折パターン、融点およびNMRスペクトルは、前述の(1)の結果と同等のものであった。

【0055】

[実施例4] N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの1/2フマル酸塩のD形結晶・無水和物を、含水酢酸エチルを含む雰囲気下に置くことによるF形結晶の製造例

3.0%含水酢酸エチル(200mL)を展開層に入れ、液とは直接触れないように実施例1の(6)で製造したD形結晶・無水和物(2g)を室温で15時間放置した。その結果、湿性のF形結晶を取得した。

得られたF形結晶の、Cu-K α 線によるX線回折パターンは、前述の実施例1の(6)で述べた図1と同等のものであった。

【0056】

[実施例5] N-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの1/2フマル酸塩のD形結晶・X水和物を、含水酢酸エチルを含む雰囲気下に置くことによるF形結晶の製造例

3. 0%含水酢酸エチル(200mL)を展開層に入れ、液とは直接触れないように実施例3の(2)で製造したD形結晶・水和物(2g)を室温で15時間放置した。その結果、湿性のF形結晶を取得した。

得られたF形結晶の、Cu-K α 線によるX線回折パターンは、前述の実施例1の(6)で述べた図1と同等のものであった。

【0057】

[実施例6] 湿度条件によるD形結晶・無水和物とD形結晶・X水和物との転移

実施例2に記載の方法に準じて製造したD形結晶・無水和物100mgを用い、25℃で相対湿度0%RHから90%RHに上げD形結晶・無水和物をD形結晶・X水和物に転移させ、90%RHから0%RHに下げD形結晶・X水和物をD形結晶・無水和物に転移させ、それぞれ水分吸着等温線を調べた。尚、測定には動的水分吸着測定装置DVS-1(Surface Measurement Systems社製)を用い、湿度ポイントは16%RH~44%RHの範囲は2%RH刻み、それ以外の範囲は10%RH刻みで、しきい値 $dt/ds < 0.002$ 、しきい時間=3時間の条件にて測定を行った。

【0058】

結果の一例を図4に示す。図4に示されるとおり、相対湿度0%RHから90%RHに上げた際に30%RH~40%RHにヒステレシスループが観察され、相対湿度90%RHから0%RHに下げた際に30%RH~20%RHにヒステレシスループが観察された。

また、粉末X線回折による分析では、上記それぞれのヒステレシスループの前後において粉末X線パターンが変化し、それぞれ結晶形が変化していることも確認された。従って、D形結晶・無水和物からD形結晶・X水和物への転移ポイントは25℃で相対湿度30%RH~40%RHであり、D形結晶・X水和物から

D形結晶・無水和物への転移ポイントは25℃で相対湿度30%RH～20%RHであった。

さらに、同じく粉末X線回折による分析にて、ヒステレシスループ以後（40%RH以上）においては粉末X線パターンが一定であり、結晶形が不変であることも確認された。従って、ヒステレシスループ以後の水分量の増加は付着水によるものと考えられた。これより、ヒステレシスループにおいて増加した水分量が結晶水であると仮定すれば、X水和物のXの値は1/2であると推定された。

尚、上記のそれぞれの転移ポイント（ヒステレシスループ）は、25℃よりも低い温度では低湿度側に、25℃よりも高い温度では高湿度側にシフトする傾向にあった。

【0059】

【実施例7】D形結晶・無水和物及びD形結晶・X水和物の安定性

（1）D形結晶・無水和物及びD形結晶・X水和物の40℃－1カ月及び60℃－1カ月の加速試験

実施例2に記載の方法に準じて製造したD形結晶・無水和物を3ロット準備し、シリカゲル入りデシケーターに保存し、減圧乾燥した。減圧乾燥後、相対湿度0%RHに調湿した空気をデシケーターに充填し、D形結晶・無水和物の40℃－1カ月及び60℃－1カ月の加速試験を行った。また、同様にD形結晶を、塩化ナトリウム飽和水溶液で相対湿度を約75%RHに調湿したデシケーター中に保存し、D形結晶・X水和物の40℃－1カ月及び60℃－1カ月の加速試験を行った。尚、加速試験の前後で、それぞれ結晶形がD形結晶・無水和物であること又はD形結晶・X水和物であることを、粉末X線回折スペクトルにより確認した。

得られた試料についてHPLC法により純度試験を行い、各々のピーク面積を自動分析法により測定し、面積百分率法により以下の式に従い分解物の割合を求めた。尚、HPLCカラムはYMC ODS AM303（4.6×250mm）、移動相液はアセトニトリル：水＝1：1溶液にPICB-8（Low UV）試薬を加えたもの、検出器として紫外吸光光度計（260nm）及びPDA（200～400nm）を用い、試料約20mgをアセトニトリル：水＝1：1溶

液で溶解し正確に 25 mL とした試料溶液を 25 μ L 測定に供した。

【0060】

分解物の割合 (%) = 分解物のピーク面積 \times 100 / フマル酸及び対照溶液由来のピークを除くピーク面積の総和

【0061】

結果の一例を下記の表 1 に示す。何れの試験においても、D 形結晶・X 水和物は D 形結晶・無水和物よりも安定であることが示された。

【表 1】

		ロット 1	ロット 2	ロット 3
40℃-1 カ月	無水和物	1.01	1.38	1.41
	X 水和物	0.17	0.42	0.22
60℃-1 カ月	無水和物	2.66	2.52	3.05
	X 水和物	0.90	0.63	1.53

【0062】

(2) D 形結晶・無水和物及び D 形結晶・X 水和物の酸素置換 40℃-2 週間及び 1 カ月の加速試験

上記 (1) と同様に D 形結晶を、シリカゲル入りデシケーターに保存し、減圧乾燥した。減圧乾燥後、デシケーター内の空気を相対湿度 0 % RH に調湿した高純度酸素に置換し、D 形結晶・無水和物の 40℃-2 週間及び 1 カ月の加速試験を行った。また、同様に D 形結晶を、塩化ナトリウム飽和水溶液で相対湿度を約 75 % RH に調湿したデシケーター中に保存し、デシケーター内の空気を相対湿度 75 % RH に調湿した高純度酸素に置換し、D 形結晶・X 水和物の 40℃-2 週間及び 1 カ月の加速試験を行った。得られた試料について、上記 (1) と同様に分析を行った。尚、加速試験の前後で、それぞれ結晶形が D 形結晶・無水和物であること又は D 形結晶・X 水和物であることを、粉末 X 線回折スペクトルにより確認した。

【0063】

結果の一例を下記の表 2 に示す。この試験においても、D 形結晶・X 水和物は D 形結晶・無水和物よりも安定であることが示された。

【表 2】

		ロット1	ロット2	ロット3
酸素置換 40℃-2週間	無水和物	1.01	1.00	1.32
	X水和物	0.17	0.05	0.18
酸素置換 40℃-1カ月	無水和物	3.12	3.39	3.96
	X水和物	0.66	0.72	0.93

【0064】

【実施例 8】 D形結晶・無水和物及びD形結晶・X水和物の残留溶媒量

実施例 2 に従って製造した D形結晶・無水和物、並びに実施例 3 の (1) 又は (2) に準じ、通気乾燥機 (日本乾燥機株式会社製)、振動流動層乾燥機 VU A-10DJ (中央化工機株式会社製) 又は流動層造粒機 New Marumerizer NQ-160 (不二パウダル株式会社製) を用いて該無水和物を調湿して製造した D形結晶・X水和物それぞれの残留溶媒量 (酢酸エチル) をガスクロマトグラフ法により測定した。尚、粉末 X線回折スペクトルにより、調湿前後で結晶形が D形結晶・無水和物から D形結晶・X水和物に転移していることを確認した。

【0065】

結果の一例を下記の表 3 に示す。何れのロットにおいても、D形結晶・X水和物は D形結晶・無水和物よりも残留溶媒量が減少していた。

【表 3】

	調湿機器	調湿条件		残留溶媒量 (ppm)
ロット A	通気乾燥機	20～21℃、58～63%RH (空気) 2 時間	無水和物 (実施例 2)	697
			X 水和物 (実施例 3 (2))	636
ロット B	振動流動層乾燥機	22～28℃、75±15%RH (窒素ガス) 4 時間	無水和物	616
			X 水和物	446
ロット C	流動層造粒機	24～29℃、75±10%RH (空気) 4 時間	無水和物	750
			X 水和物	424
ロット D	振動流動層乾燥機	19～26℃、70～71%RH (窒素ガス) 4 時間	無水和物	875
			X 水和物	424
ロット E	通気乾燥機	19～28℃、41～71%RH (空気) 7 2 時間	無水和物	663
			X 水和物	251

【0066】

【発明の効果】

本発明の D 形結晶・X 水和物は残留溶媒が少なく、化合物としてもより安定であり、更にハンドリングしやすく、医薬品原体として特に有用である。本発明の D 形結晶・無水和物は、この D 形結晶・X 水和物の合成原料又は合成中間体として有用である。また本発明の F 形結晶は、これらの D 形結晶・無水和物及び D 形結晶・X 水和物の合成原料又は合成中間体として有用である。また、本発明の D 形結晶・無水和物を調湿して D 形結晶・X 水和物を製造する方法は、安定した品質の D 形結晶・X 水和物を提供することが可能な、低コストで且つ簡便な製造方法である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 F 形結晶の粉末 X 線回折パターンの一例を示す。

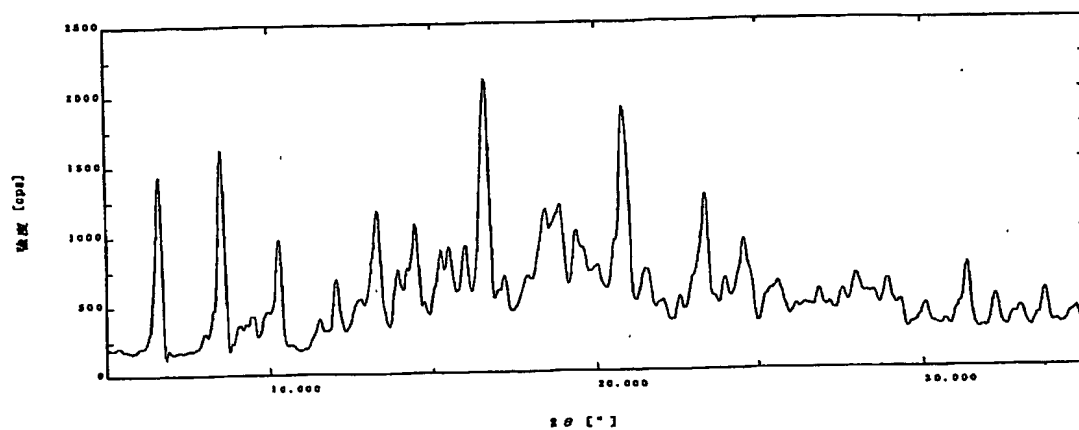
【図 2】 D 形結晶・無水和物の粉末 X 線回折パターンの一例を示す。

【図 3】 D 形結晶・X 水和物の粉末 X 線回折パターンの一例を示す。

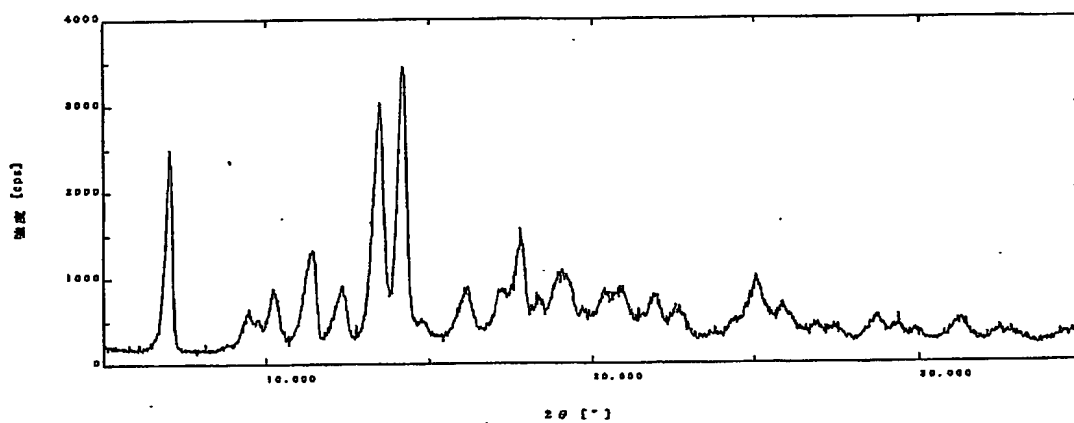
【図 4】 D 形結晶・無水和物と D 形結晶・X 水和物との水分吸着等温線を調べた結果の一例を示す。

【書類名】 図面

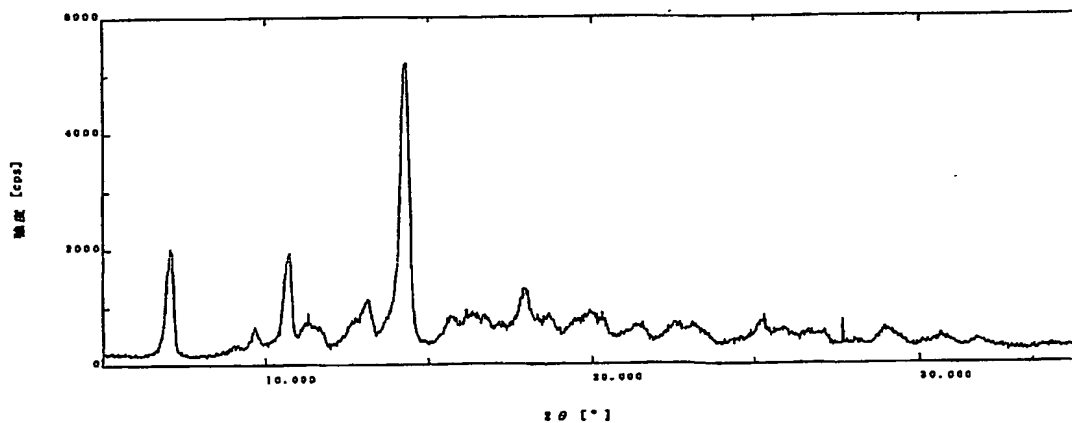
【図1】



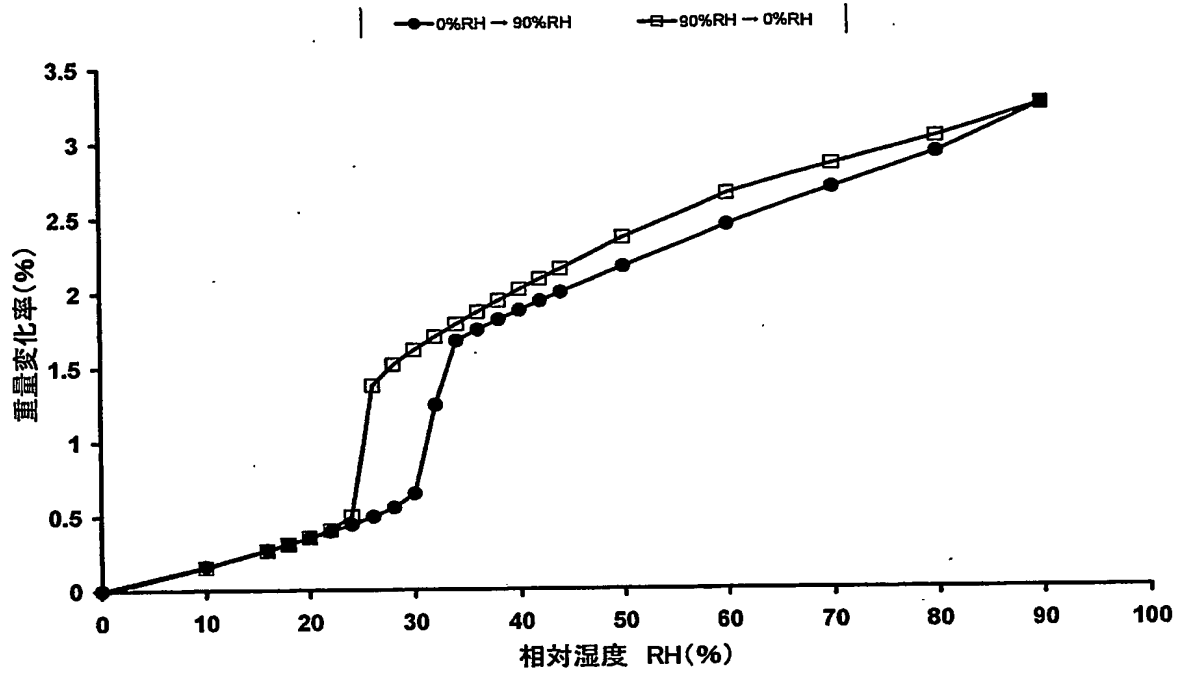
【図2】



【図3】



【图 4】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】エリスロマイシン誘導体の新規結晶、無水和物及び水和物、並びにそれらの製法を提供する。

【解決手段】Cu-K α 線によるX線回折法により回折角 $2\theta = 6.6^\circ$ および 8.5° に強いX線回折ピークを示すN-デメチル-N-イソプロピル-12-メトキシ-11-オキソ-8,9-アンヒドロエリスロマイシンA-6,9-ヘミアセタールの1/2フマル酸塩のF形結晶、回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 13.5° および 14.2° に強いX線回折ピークを示す同D形結晶・無水和物、及び回折角 $2\theta = 7.1^\circ$ および 14.2° に強いX線回折ピークを示し、 13.5° には強いX線回折ピークを示さない、同D形結晶・X水和物。該D形結晶・X水和物は同D形結晶・無水和物よりも安定である等、医薬原体としてより好ましい特性を有している。

【選択図】なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-076708
受付番号	50200387906
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 3月25日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】	申請人
【識別番号】	000003311
【住所又は居所】	東京都北区浮間5丁目5番1号
【氏名又は名称】	中外製薬株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003311]

1. 変更年月日	1990年 9月 5日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都北区浮間5丁目5番1号
氏 名	中外製薬株式会社